FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1930

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marie HUE

Né le 23 mai 1904 à Aucey (Manche)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

SUR

DEUX CAS D'ANÉMIE APLASTIQUE AIGUË CRYPTOGÉNÉTIQUE

ÉTUDE CLINIQUE ET PATHOLOGIQUE DES ANÉMIES APLASTIQUES

Président : M. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

A 87

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Marie HUE

Né le 23 mai 1904 à Aucey (Manche)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

SUR

DEUX CAS D'ANÉMIE APLASTIQUE AIGUË CRYPTOGÉNÉTIQUE

ÉTUDE CLINIQUE ET PATHOLOGIQUE DES ANÉMIES APLASTIQUES

Président : M. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1930

LE DOYEN. . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
Ds GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentle.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ABRAMI . . .	Clinique médicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.
FIESSINGER .	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.
LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.

MM.	
CHEVASSU. .	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MATHIEU. . .	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT . .	Clinique chirurgicale.
PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. .	Clinique chirurgicale.
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

A MON GRAND'PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

et

A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde gratitude et de ma sincère affection.

A MA SŒUR

A MON ONCLE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur LEREBOULLET

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la première enfance
Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés
Officier de la Légion d'honneur

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MES PREMIERS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A LA MÉMOIRE de M. le Professeur GILBERT

A M. le Professeur LEJARS
Monsieur le Professeur agrégé MACAIGNE
Monsieur le Professeur agrégé DESCOMPS

A MES MAITRES DANS L'EXTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé CHARLES RICHET fils
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur GRIVOT
Oto-rhino-Laryngologiste de l'Hôpital St-Antoine
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Docteur MACÉ

Ancien Accoucheur de la Maternité de l'Hôtel Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur GANDY

Médecin de l'Hôpital Lariboisière
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Docteur SAINTON

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Chevalier de la Légion d'Honneur

INTRODUCTION

Au cours de l'année 1929-1930, alors que nous étions externe dans le service de M. le Dr Gandy, médecin de l'hôpital Lariboisière, nous avons pu observer et suivre deux cas typiques d'anémie aplastique aiguë cryptogénétique. Il s'agit d'une affection relativement rare, bien étudiée déjà, mais dont certains points restent encore à élucider. Aussi, il nous a paru utile de reprendre la question dans une étude d'ensemble.

Nous avons été aidé dans cette œuvre par notre excellent et distingué ami, M. Paul Baize, interne des hôpitaux, qui nous a rendu, au cours de nos études médicales, d'inappréciables services. Il fut notre conférencier. Stagiaire et externe dans différents services, dont il était l'interne, nous lui devons, en partie, les connaissances médicales théoriques et pratiques que nous avons acquises. Aussi, tenons-nous à lui exprimer, ici, notre vive et sincère reconnaissance.

L'anémie aplastique aiguë est une affection rare, disions-nous. On donne en effet le nom d'anémie aplastique à un état dans lequel les cellules de la moelle osseuse cessent de produire des hématies en quantité

suffisante pour compenser leur destruction. Dans certains cas, elle apparaît comme primitive, cryptogénétique. D'autres fois elle est secondaire à une intoxication, en particulier par le benzol ou à l'action de produits radio-actifs.

Quoi qu'il en soit, elle est caractérisée au point de vue hématologique, par l'intensité et la rapidité de la déglobulisation, et surtout par l'absence d'hématies nucléées, de myélocytes et en général de tout signe de réaction médullaire. A ces signes majeurs, s'ajoutent constamment de la leucopénie polynucléaire et de la thrombopénie. Cliniquement, son évolution est presque aiguë et constamment mortelle.

Cette affection est intéressante à étudier : elle présente en effet une étiologie inconnue, des caractères cliniques bien définis, une évolution fatale ; elle se rapproche enfin par certains points d'autres syndromes hématologiques tels que : agranulocytose, aleucie hémorragique, thrombopénie, purpura hémorragique. Il est possible en effet de concevoir actuellement, à la lueur des travaux de nombreux hématologistes, en particulier d'Aubertin en France, de Frank en Allemagne, un lien entre ces diverses affections, si on les considère comme des manifestations d'insuffisance partielle ou globale des fonctions hématopoïétiques de la moelle.

Dans cette thèse, nous donnerons une revue générale de la question ; puis nous essayerons de préciser les points communs, qui existent entre l'anémie aplastique et ces diverses affections.

HISTORIQUE

L'anémie aplastique est la plus grave, la plus pernicieuse de toutes les anémies. Ehrlich, pour la première fois, la signala en 1888. Vaquez et Aubertin l'étudièrent en 1904. En 1905 Aubertin, dans son excellente thèse, en fixait les principaux caractères cliniques et hématologiques. En 1910 Accolas, dans sa thèse de Lyon, reprenait la question ; il y analysait avec beaucoup de précision tous les cas publiés à cette date sous la rubrique d'anémie aplastique et les répartissait en trois groupes : il rangeait dans le premier, les observations rejetées comme insuffisantes ou incomplètes, dans le second, les observations d'anémie aplastique avec réaction embryonnaire, dans le troisième enfin, les cas d'anémie aplastique absolument typiques. En 1915, Frank, de Breslau, décrivait, sous le nom d'aleucie hémorragique, une affection caractérisée par une anémie marquée, des hémorragies abondantes, de la leucopénie, de la diminution des plaquettes. Il considérait cet état comme une entité morbide provenant de la déficience totale de la fonction hématopoiétique (panmyélophysie). A peu près à la même époque, Frank décrivait

également la thrombopénie essentielle sous ses différentes formes : atténuée (continue ou intermittente) ou grave, maligne. Dans tous les cas, la thrombopénie présenterait les caractères cliniques suivants : tendance au purpura, aux hémorragies ; au point de vue hématologique, il existerait de l'irrétractilité du caillot, une diminution plus ou moins marquée des plaquettes ; les formes malignes de la thrombopénie se confondant pratiquement avec l'aleucie hémorragique. Il est manifeste que ces affections présentent la plupart des stigmates sanguins de l'anémie aplastique, telle que nous l'avons définie précédemment. Nous verrons, de plus, que l'aleucie hémorragique de Frank, et la thrombopénie du même auteur doivent être considérées comme des sous-variétés de l'anémie aplastique. En 1922 William Schultz et Friedman décrivaient, chacun de leur côté, une affection caractérisée cliniquement par des lésions ulcéro-nécrotiques, siégeant avec prédominance au niveau de la bouche et du pharynx, une atteinte profonde de l'état général. Il existait, au point de vue hématologique, une raréfaction extrême des éléments granuleux du sang ; l'évolution se faisait rapidement vers la mort. Au premier abord, l'agranulocytose de Shultz, et l'anémie aplastique semblent bien différentes. En réalité, il est exceptionnel, ainsi que l'ont montré Ch. Aubertin et R. Lévy, d'observer à l'état pur le syndrome agranulocytaire. Beaucoup plus fréquents en effet sont les cas où, à la diminution des granulocytes, s'associent d'autres syndromes hématologiques tels que : anémie grave aplastique, diathèse hémorragique, voire leucé-

mie ; aussi, en présence d'un cas donné, il peut être parfois impossible de décider s'il s'agit d'une agranulocytose avec anémie ou d'une anémie aplastique, avec leucopénie granulocytaire.

Depuis une dizaine d'années, le nombre des cas publiés sous le titre d'anémie aplastique est considérable. Aubertin, en 1927, en réunissait 97 cas. Aujourd'hui, le nombre s'est encore accru. En réalité une lecture attentive de ces observations montre qu'un certain nombre d'entre elles ne concernent pas des anémies aplastiques véritables, soit que les stigmates sanguins (absence d'hématies nucléées, absence de myélocytes) fassent défaut, soit que l'évolution soit trop rapide (une semaine) ou trop longue (un an). Tels sont les cas de Denecke, Bloch, Cade, Roubier, Thomas, et plus récemment de Vedel, Vidal et Chaptal, de Jambon et Duponnois, qui concernent des anémies banales ou des leucémies.

Après avoir éliminé ces diverses observations, il reste un certain nombre de faits publiés, — et cela à bon droit — sous le nom d'anémie aplastique ou de myélopthisie, panmyélopthisie, érytropthisie, qui sont des synonymes ; d'autres sont rapportés sous le nom d'aleucie hémorragique, d'autres sous la rubrique de thrombopénie, quelques-uns enfin sous le titre d'agranulocytose. Tous ces faits sont extrêmement voisins et c'est ce qui explique l'incertitude des descriptions. En un mot l'agranulocytose, la thrombopénie, certaines anémies aplastiques sans leucopénie, doivent être considérées comme des insuffisances partielles de la moelle osseuse : insuffisances qui peuvent se voir à l'état isolé ou asso-

ciées en proportions variables. Par contre, un tableau très voisin de celui de l'anémie aplastique, pour ne pas dire un tableau d'anémie aplastique se trouve réalisé par l'insuffisance totale, globale, de la moelle (panmyélopthysie). Il existe bien entendu de nombreuses formes de transition entre ces divers syndromes.

Pour nous résumer, nous pensons donc que l'atteinte de la fonction hématopoïétique médullaire peut être schématisée de la façon suivante :

A. — Atteinte isolée :	1° de la fonction erythropoiétique :		Anémie aplastique pure, très rare ou même inexistante.
	2° » granulopoiétique :		Agranulocytose (type Shultz).
	3° » plaquettogène :		Thrombopénie.
B. — Atteinte globale	Anémie aplastique aiguë, aleucie hémorragique, panmyéloptisie, etc.		

Pour mieux comprendre cette systématisation il est nécessaire de rappeler ce que nous savons au point de vue anatomique et physiologique de la moelle osseuse.

RAPPEL ANATOMIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE (1)

Chez l'enfant jeune, la structure de la moelle osseuse est différente de celle de l'adulte. Dans les premiers stades de l'existence, en effet, la moelle, en particulier celle du fémur et des os longs, a un aspect rougeâtre, et présente la structure d'un organe en pleine activité formatrice. A l'examen microscopique elle est formée de larges vésicules adipeuses, entre lesquelles existe un fin réticulum filamenteux prenant point d'appui sur les vésicules elles-mêmes, sur les capillaires, sur la paroi osseuse. Ce réticulum supporte des cellules endothéliales et limite avec celles-ci des couloirs et des chambres où se trouvent les éléments du sang. Les artérioles s'ouvrent dans ces couloirs et ces chambres, les veines en sortent directement.

Plus tard, à l'âge adulte, les cellules hématiques disparaissent. Elles sont remplacées par des vésicules graisseuses, tout au moins au niveau des os longs, car dans les os plats (sternum, rachis, diploé des os du crâne) la moelle conserve son aspect rougeâtre.

(1) Rieux. — *Traité d'hématologie clinique*, édition 1924, page 223).

Quant aux éléments contenus dans la moelle osseuse, ils sont de deux ordres : les uns appartiennent au sang circulant et diffèrent peu de ceux qu'on observe sur les frottis : ce sont des hématies, souvent un peu polychromatophiliques et surtout des polynucléaires ; les autres sont des éléments propres à la moelle osseuse, et sont extrêmement importants. Chacun d'eux en effet peut être considéré comme à l'origine d'un des trois éléments figurés principaux du sang, et comme le représentant d'une des trois fonctions hématopoïétiques de la moelle osseuse :

1° On trouve d'abord les *érythroblastes ou hématies* nucléées qui sont des éléments hémoglobiniques et que l'on distingue suivant la taille en microblastes, normoblastes, et mégaloblastes. Leur noyau est très opaque, petit ou moyen, parfois pycnotique ;

2° On trouve ensuite les myélocytes qui, comme on le sait, sont des mononucléaires granuleux, que, selon leurs affinités tinctoriales, on distingue en neutrophiles, basophiles, éosinophiles.

A côté des myélocytes, on trouve les myéloblastes. Ce sont des éléments à protoplasma basophile, non granuleux, peu abondant, présentant un gros noyau clair, et renfermant une ou deux granulations de chromatine. Ces myéloblastes, que l'on désigne encore sous le nom de cellules indifférenciées, sont les éléments primordiaux de la moelle osseuse et, comme le dit Clerc, « l'ultimum moriens ». Actuellement, on considère que ces éléments sont à l'origine des cellules de la série granuleuse (promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes, poly-

nucléaires) peut-être aussi de la série hyaline (sous le nom de lymphoblastes) voir de la série rouge ;

3° Il existe de plus de grands éléments, ayant 10 à 15 fois le diamètre des autres : ce sont les mégacaryocytes. Ils sont assez rares, se trouvent fréquemment accolés à des vésicules adipeuses, présentent un noyau bourgeonnant. Ils ont pris une importance considérable depuis que les travaux de Wright 1906 (*Boston Médical and Surgical journal*, 7 juin 1906 et *Wirchow archives* 13 octobre 1906) de Ferrata et ses élèves, de Lesourd et Pagniez en France (C. R. Soc. Biol. 1913, p. 580, p. 738) de Bunting 1909 et de Ogata, ont montré, de façon à peu près certaine, qu'ils donnaient naissance aux plaquettes. Suivant l'expression de Frank « les géants de la moelle engendrent les nains du sang ». La réalité de ce processus générateur semble démontrée par le cas récent de Pfab (*Wien. Klin. Woch*, 1925, p. 1302) où, à la disparition complète des plaquettes dans le sang, correspondait une absence totale des mégacaryocytes dans la moelle.

Les plaquettes jouent, on le sait, depuis les travaux de Hayem, de Lesourd et Pagniez, un rôle essentiel dans la coagulation du sang.

On rencontre enfin dans la moelle osseuse les plasmazellen ; ce sont des éléments d'origine conjonctive, à protoplasma très basophile et dont le noyau excentrique présente une disposition en rayon de roue (P. E. Weil).

Mais au point de vue qui nous occupe, nous retiendrons seulement les érythroblastes, les myélocytes,

et les mégacaryocytes, qui représentent les trois fonctions essentielles de la moelle et dont l'atteinte partielle ou globale est vraisemblablement susceptible de réaliser les états si complexes, que nous avons énumérés précédemment.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DE LA MOELLE OSSEUSE

La physiologie de la moelle, malgré les travaux de Roger, Jolly, Dominici, reste assez obcure. On a étudié l'anémie expérimentale, réalisée par les saignées, ou par l'hémolyse toxique déterminée par la phénylhydrazine ou le pyrogallol. Cette anémie entraîne la réaction de la moelle osseuse, qui présente des signes d'hyperactivité : diminution des vésicules adipeuses, retour à la moelle rouge, multiplication de toutes les formes précédemment décrites, avec prédominance des éléments hémoglobiniques. Le sang circulant reflète cette activité et contient des hématies nucléées et des myélocytes. C'est ce tableau (réaction myéloïde sanguine, reviviscence de la moelle des os longs) que l'on observe dans les anémies pernicieuses à type Biermer. Celles-ci sont vraisemblablement d'origine hémolytique. Elles sont consécutives soit à une intoxication cancéreuse, saturnine, azotémique, soit à des hémorragies répétées, sous la dépendance d'un cancer digestif, d'un polype rectal, d'hémorroïdes, d'une ankylostomiase.

Les anémies aplastiques, par contre, sont bien diffé-

rentes et peu connues expérimentalement. Dans ces dernières, il n'y a aucun effort de régénération médullaire (absence d'hématies nucléées, de myélocytes dans le sang, chute rapide des globules rouges, persistance de la moelle jaune). Sans vouloir empiéter sur le chapitre pathogénie, nous dirons que les anémies aplastiques relèvent, selon toute vraisemblance, d'un processus différent de celui de l'anémie pernicieuse de Biermer, qu'elles ne sont pas d'origine hémolytique, mais qu'elles sont bien des anémies par *anhématopoièse*, comme si une action quelquefois évidente (benzol, thorium, rayons X) d'autres fois cachée (anémie cryptogénétique) s'exerçant sur la moelle, y tarissait la source même de la régénération sanguine.

CLINIQUE

Etiologie

En 1927, Aubertin déclarait qu'il s'agissait d'une affection excessivement rare. Il en rassemblait 95 cas. Le nombre des observations, rapportées depuis sous ce nom, s'est considérablement accru, et l'affection ne semble pas être aussi rare qu'on le croyait autrefois.

Dans la majorité des cas, il s'agit de sujets jeunes, âgés de moins de trente ans, bien souvent de moins de vingt ans — enfants et adolescents pour la plupart — sans prédominance de sexe. Bien qu'on l'observe aussi à des âges plus avancés (47 ans, Aubertin), 67 ans (O'Malley), 57 ans (cas 1 de Kœlher), 53 ans (cas 5 de Dyke), 50 ans (cas 2 de Stotzik et Galperin), 52 ans (Sabrazès, Micheleau et Mandillon) 44 ans, (Ellmer), 45 ans et.... dans nos cas personnels, il n'en reste pas moins que l'affection frappe avec une plus grande fréquence l'adolescent et l'adulte jeune. Récemment MM. Lereboullet et Lelong ont observé l'anémie aplastique chez un nourrisson, mais ce fait reste exceptionnel. Le plus souvent, la maladie survient chez des sujets en parfaite santé. On a toutefois signalé, chez certains, une pâleur remontant aux premières années, de l'anémie chez les colla-

téraux et parfois une légère tendance aux hémorragies. Morawitz (cité par Kœlher) rapporte un cas survenu après une fièvre typhoïde. Des antécédents analogues, qui existent assez fréquemment d'ailleurs, se retrouvaient dans notre observation n° 1. Chez le malade de Rieux et Delater, l'affection serait survenue après une vaccination anti-typhoïdique. Le rhumatisme articulaire aigu existait, de façon nette, dans les deux premiers cas de Dyke, dans le cas 1 de Babonneix et Tixier, Schilling (cité par Kœlher) relate une observation d'anémie aplastique survenue après la sprue, Steinhaus et Stordeur (obs. II) publient un cas apparu chez un rachitique. En réalité ces circonstances étiologiques font le plus souvent défaut, ou sont banales. Il est beaucoup plus fréquent de noter des troubles digestifs, consistant essentiellement en diarrhée apparue depuis plusieurs mois, ou même depuis plusieurs années comme dans le cas de Cade, et dans nos 2 cas personnels.

Ce rapide exposé étiologique montre que l'origine de l'anémie aplastique reste très obscure. Bien souvent en effet, en dehors des cas nettement secondaires, à une intoxication par le radium, les rayons X, le thorium, le benzol, les arsénobenzènes, en dehors d'une infection puerpérale, d'une parasitose intestinale — tous faits qui sortent du cadre de notre sujet — il est impossible à première vue, de rattacher l'affection à une cause déterminée. On cherche alors à dépister un cancer latent, une tuberculose, une néphrite chronique, une endocardite infectieuse, une parasitose intestinale mais rien ne vient confirmer ces hypothèses. On recherche

l'existence d'une syphilis, qu'on élimine en l'absence d'antécédents, de stigmates cliniques, de réactions sérologiques. Toutes les hémocultures, pratiquées à quelque période de la maladie que ce soit, restent négatives. L'étiologie de l'anémie aplastique reste donc inconnue, et dans ces cas, on est obligé de lui laisser l'épithète d'attente, de cryptogénétique. Quoi qu'il en soit, le mode évolutif, les caractères cliniques et surtout hématologiques, le pronostic fatal de cette affection en font une entité morbide bien définie.

Symptômes

Le début de l'anémie aplastique est constamment marqué, par de la faiblesse, une pâleur rapidement perçue par l'entourage, de la céphalée, des vertiges, des bourdonnements d'oreille, des éblouissements, une sensation de malaise général. On a pu parfois constater de légères hémorragies : règles anormalement abondantes et prolongées (cas personnel n° 2), poussées purpuriques, gingivorragies, épistaxis, parfois hémorragie rectale (Blumer). Des algies à caractère osseux ou rhumatoïde ne sont pas exceptionnelles. Ces symptômes s'accentuent avec une grande rapidité ; et cette progression rapide est des plus caractéristique. Les sujets ne tardent pas à être contraints de garder le lit, à cause d'une asthénie de plus en plus marquée, d'une dyspnée d'effort de plus en plus vive. Au total, la période de début excède rarement deux à trois semaines.

A la période d'état, on est frappé d'emblée, par la

pâleur du malade, en tous points comparable à celle d'un anémique du type Biermer, bien que celle-ci soit moins rapide dans son apparition. Les téguments sont d'une pâleur circuse, jaunâtre (parfois citron) pâleur de cire comparable « à la pâleur de la mort ». Les muqueuses sont décolorées, d'un rose très pâle, les conjonctives sont blanc jaunâtres. Mais ce qui frappe le plus c'est le contraste particulièrement net au niveau du visage entre cette pâleur et l'embonpoint relativement bien conservé du sujet. Les paupières sont souvent légèrement bouffies. Les malades présentent en outre une asthénie profonde, des bourdonnements d'oreille, un état vertigineux au moindre mouvement, qui peut aller jusqu'à la lipothymie, de la dyspnée, en un mot une intensité particulière des symptômes, que l'on retrouve également dans les grandes anémies post-hémorragiques. En somme le fait clinique dominant est l'intensité du syndrome anémique, mais, contrairement à ce qui se passe dans l'anémie de Biermer, il y a peu d'œdèmes, les troubles digestifs sont rares (sauf à la fin) ; presque toujours l'appétit est conservé. En général, il n'y a pas de température.

L'examen clinique des sujets est à peu près négatif. Le foie reste normal, la rate est plutôt petite, bien que dans certains cas, elle devienne accessible à la palpation. (Cas I et II de Dyke) (Dalton) (Mussio Fournier et ses collaborateurs) (Stotzik et Galperin) au moins passagèrement. L'exploration des territoires ganglionnaires est d'ordinaire négative ; Mussio Fournier et ses collaborateurs rapportent cependant un cas, survenu chez une

jeune fille, qui avait débuté par de grosses adénopathies cervicales indolentes. Des adénopathies sous-maxillaires ont été également signalées plus tard. A l'auscultation du cœur, on perçoit un assourdissement des bruits, et dans la région de la base un ou plusieurs souffles, protosystoliques, légers, variables, dits anémiques, et qui, vraisemblablement, sont des souffles extracardiaques. Le pouls est peu modifié, reste régulier. La tension artérielle est conservée, comme dans notre observation personnelle n° 1, où les 4 chiffres suivants : 12-6 ; 13-8 ; 11-5 ; 14-7 ; ont été trouvés à l'appareil de Vaquez. Les poumons sont normaux. L'examen du système nerveux est en général négatif. Il existe, au contraire, dans un certain nombre de cas d'anémies pernicieuses à type Biermer, de la vivacité des réflexes, un signe de Babinski positif ; et parfois même une véritable paraplégie spasmodique (syndrome neuro-anémique). Il semble bien que l'observation de Vedel, Vidal et Chaptal, attribué par ces auteurs à une anémie aplastique, concerne un de ces syndromes neuro-anémiques, et doive être exclue du cadre qui nous occupe, en raison de signes de réaction médullaire discrète, et surtout de l'évolution favorable de l'anémie (remontée de 1.500.000 à 5.000.000 par la méthode de Whipple). Par contre le cas I de Babonneix et Tixier semble bien réaliser l'association d'une paraplégie spasmodique et d'une anémie aplastique.

Les urines sont abondantes et souvent pâles ; ainsi dans notre observation n° 1, le volume des urines émises en 24 heures était constamment de 3 litres : ce qui

avait amené à pratiquer, après élimination d'un diabète ou néphrite chronique, une radiographie de la selle turcique, d'ailleurs négative. Les urines en général ne renferment ni sucre, ni albumine, il existe parfois, de façon inconstante, de l'urobilinurie ; le taux des chlorures est abaissé, mais en revanche, on constate de l'hyperazoturie et de la phosphaturie. La recherche de l'urobiline et de l'urobilinogène dans le suc duodénal a montré à Schneider que ces substances s'y trouvaient en proportion très inférieure à celle rencontrée dans l'anémie pernicieuse commune.

A ce tableau clinique, assez restreint, vient s'ajouter, presque toujours, un syndrome hémorragique, en général assez discret. Celui-ci se manifeste par poussées, au cours desquelles le malade présente du purpura, des gingivorragies, des épistaxis légères ; les hémorragies rétiniennes par contre sont constantes et ne tardent pas à se manifester par des troubles : baisse de l'acuité visuelle ; brouillard devant les yeux, parfois cécité brusque (comme dans le cas V de Dyke où une femme de 53 ans, présenta tout à coup une cécité unilatérale contemporaine d'une poussée purpurique).

En présence de ces signes, on pratique un examen hématologique, qui permet d'affirmer le diagnostic d'anémie aplastique. Cet examen présente en outre un grand intérêt. Pratiqué en effet, dès la période de début de l'affection, comme il l'a été dans certains cas, il a montré qu'il s'agissait d'emblée d'anémie aplastique : ce qui permet d'éliminer l'hypothèse d'une anémie secondairement aplastique, qui serait l'aboutissant d'une

anémie grave orthoplastique. D'une façon générale, les signes fournis par l'examen hématologique sont des signes négatifs : le sang offre un tableau très simple d'anémie presque pure.

1° Modifications de la série rouge.

Le nombre des hématies est considérablement diminué. Dès le début il est presque toujours inférieur à 1.500.000. Mais le fait important n'est d'ailleurs pas tant la diminution des hématies, que le caractère rapide, progressif, presque régulier de celle-ci. En quelques semaines le chiffre des hématies passe de :

850.000 à 320.000 en 6 semaines (Aubertin).
1.828.000 à 603.000 en 2 mois 1/2 (Shaumann).
2.616.000 à 650.000 en 2 mois 1/2 (Carslaw et Dünn).
2.400.000 à 420.000 en 3 mois (P. E. Veil).
1.150.000 à 770.000 en 10 jours (Evans).
1.370.000 à 462.000 en 2 mois (cas personnel n° 1).
1.250.000 à 465.000 en 8 jours (cas personnel n° 2).

Cette chute des hématies est presque proportionnelle aux temps et se produit en dépit de toute thérapeutique (transfusion) ; les globules rouges du donneur semblant détruits au bout de 3 ou 4 jours. Ainsi s'explique le fait qu'à la période ultime de la maladie, on trouve des chiffres globulaires extrêmement bas (310.000 Kano, 300.000 Aubertin, 213.000 Ehrlich). L'hémoglobine est également très diminuée à 30 %, 20 %, 10 % parfois moins. La valeur globulaire est quelquefois augmentée, mais alors dans de faibles proportions. Elle est souvent voisine de la normale ; plus souvent, elle est abaissée.

Sur 19 cas réunis par Cabot, la valeur globulaire moyenne était de 0,8 ; 10 fois elle était au-dessous de 1 ; 9 fois elle était égale à l'unité ou au-dessus. Elle semble, dans certains cas, s'abaisser progressivement, au fur et à mesure que l'affection évolue (comme dans l'observation de O'Malley). Le fait que la valeur globulaire dans l'anémie aplastique soit à peu près constamment au-dessous de la normale, est de grande importance ; dans l'anémie pernicieuse commune type Biermer, cette valeur globulaire est toute différente ; elle est en effet presque toujours égale à 1,5 ou même à 2.

A ces modifications quantitatives, ne s'ajoutent que de rares modifications qualitatives, signes négatifs qui opposent encore l'anémie aplastique à l'anémie pernicieuse commune type Biermer, et constituent un des caractères les plus frappants de l'anémie aplastique. Il n'existe pour ainsi dire pas de poïkilocytose ; l'anisocytose est légère ou nulle, la plupart des hématies ayant leur diamètre entre 6 μ 5 et 10 μ. Il y a peu de modifications tinctoriales simplement de l'hyper ou de l'hypochromie à l'éosine, mais jamais de polychromatophilie, jamais d'hématies ponctuées, ni granulofilamenteuses (Aubertin, Müsser).

Mais le fait capital est l'*absence d'hématies nucléées*. Cette absence, pour avoir toute sa valeur, doit coexister avec une déglobulisation intense, et être constatée à plusieurs examens successifs. On sait en effet que, même dans l'anémie plastique, les hématies nucléées peuvent manquer passagèrement (Strauss, Neusser, Aubertin). Dans la majorité des cas, les hématies nucléées sont to-

talement absentes. Il est possible, cependant, d'en découvrir parfois 1 ou 2, en pratiquant un examen minutieux de plusieurs lames. Mais ce fait n'infirme pas le diagnostic d'anémie aplastique. Les observations où on le constate peuvent être qualifiées d'*anémie hypoplastique* « où la réaction médullaire est avortée, au lieu d'être absente, et d'ailleurs tout aussi inefficace » (Aubertin).

Pour en terminer avec les hématies, disons que la résistance globulaire est normale, ou légèrement augmentée (Aubertin, O'Malley). Dans notre observation I, nous avons trouvé 43-34. D'après Müsser, la résistance globulaire maxima serait diminuée, la résistance globulaire minima restant normale : A noter qu'on retrouve ce fait dans l'intoxication expérimentale par la saponine qui détermine des lésions sérieuses de la moelle osseuse (Handsick).

2° Modifications de la série blanche.

A ces modifications prédominantes des hématies, s'adjoignent constamment des modifications de la série blanche. Il existe toujours une *leucopénie très marquée*, progressive, de l'ordre de 1500 au millimètre cube. Aubertin rapporte le cas d'un malade chez lequel, un examen de sang, pratiqué fortuitement 4 mois avant la maladie, avait montré 6.750 globules blancs (chiffre normal), 3.000 blancs au début de la maladie, et 650 seulement au cours de l'évolution. Dans notre cas personnel n° 1, le chiffre des leucocytes était passé de 3400 à 1200 en 2 mois, de 8700 à 900 en 1 mois dans le cas II de Dyke. Vers la fin de l'évolution, on peut trouver des

chiffres leucocytaires très bas (600 Dalton) (400 Ugriumow et Idelsohn) 200 (cas I de Kœlher, cas III de Dyke) 130, (Ellmer). Cette leucopénie n'intéresse pas également tous les éléments blancs, elle s'exerce d'une manière presque exclusive sur les éléments granuleux. Le chiffre relatif des polynucléaires tombe à 30 % (Aubertin, cas personnels), 25 % (Muir), 14 % Evans, 10 % Blümer, 7 % Engel, cas I et II de Dyke, 2 % à la fin de l'évolution du cas II de Kœlher. En moyenne, ce pourcentage se tient entre 10 et 20 %.

Il existe en outre une diminution du nombre des polynucléaires; de 4.000 environ, chiffre normal, il descend à 1200-600-300 et jusqu'à 72 dans un cas extrême d'Aubertin. Quant aux éosinophiles, et aux basophiles, ils ont disparu. La mononucléose corollaire de cet abaissement du taux des polynucléaires *n'est que relative*. Le chiffre absolu des éléments hyalins ne varie pas, tout au moins au début de l'affection, mais il s'abaisse également dans les stades ultimes. Le sang par ailleurs ne renferme aucun élément anormal ; on n'y trouve pas en particulier, de myélocytes, comme dans l'anémie pernicieuse commune ; ou bien ces éléments sont extrêmement rares. Ce second fait a la même valeur que l'absence d'hématies nucléées et souligne de la même manière la carence formatrice de la moelle osseuse. Toutefois, il faut noter dans certaines formes d'ailleurs fort rares (Sénator, Lesné, Clerc et Lœderich, Aubertin et G. Michaux, Devic et Accolas, Sappington) dites à réactions embryonnaires la présence dans le sang de mononucléaires non granuleux, à protoplasma fortement

basophile, se rapprochant du lymphoblaste ou du « petit myélocyte orthobasophile » de Dominici : cellules qui sont le témoin d'un timide effort de régénération médullaire.

3° Modifications des plaquettes.

Les plaquettes enfin, 3e élément du sang, présentent des modifications également très importantes. Elles sont parfois presque complètement absentes. Aubertin, O'Malley, Rieux et Delater n'ont pu en découvrir que 4 ou 5 par lames. Il est assez rare de constater une diminution aussi grande, tout au moins dans les premiers stades de l'évolution. Le chiffre des plaquettes tombe d'ordinaire de 300.000 environ, à moins de 60.000 (40.000 Müssio Fournier, Wulf et Rakhman ; 18.000 et 9.750 Sabrazès, Micheleau et Mandillon ; 18.000, 18.100, 9.000 puis absentes dans notre cas n° 1 ; 3.200 dans le cas Sonnenfeld).

Cette diminution considérable des plaquettes détermine des troubles profonds de la coagulation : non pas dans sa durée (celle-ci se faisant dans des délais normaux ou subnormaux) mais dans son mode : l'irrétractilité du caillot est en effet de règle. La durée du temps de saignement est toujours augmentée, de quelques minutes à un quart d'heure, en moyenne ; elle était de 1 h. 47 chez la malade de Wulf et Rakhman.

Ces divers caractères, thrombopénie, irrétractilité du caillot, augmentation de la durée du temps de saignement, signe du lacet quelquefois positif (cas II de Dyke) n'appartiennent pas de façon exclusive à l'anémie

aplastique. On sait, en effet, qu'on les observe également, dans les purpuras hémorragiques, ainsi que dans le syndrome hémorragique, décrit par M. Prosper Emile Weil, sous le nom d'hémogénie.

Anémie rapide et progressive, ne tardant pas à devenir extrême, leucopénie portant exclusivement sur la série granuleuse, thrombopénie, irrétractilité du caillot et surtout absence de tout signe de régénération sanguine, en particulier d'hématies nucléées, et de myélocytes : tels sont les caractères fondamentaux de l'anémie aplastique.

Evolution

L'évolution de la maladie n'est pas moins caractéristique. Elle est *rapide*, *régulière*, *progressive*, *presque aiguë* ou subaiguë, se faisant en quelques mois ou plus souvent en quelques semaines. Au point de vue clinique, la pâleur et l'affaissement s'accroissent, l'appétit diminue, la vue baisse, du fait des hémorragies rétiniennes. Le malade, à la période terminale, présente un état syncopal, au moindre mouvement. Il n'est pas exceptionnel de voir survenir, à ce moment, des vomissements, de la diarrhée, quelques œdèmes, un léger syndrome hémorragique. Les globules rouges deviennent de plus en plus rares, tombent autour de 500.000. La valeur globulaire s'abaisse encore, les polynucléaires diminuent de plus en plus et la mort survient le plus souvent par syncope dans un délai qui varie de trois semaines à quatre mois mais qui, dans la règle, dépasse rarement cinq à six semaines. A cause de sa latence, la

période de début n'est pas comprise dans cette durée ; elle semble courte, ainsi que nous l'avons vu précédemment. Cette opinion est d'ailleurs confirmée par le fait qu'aucune modification sanguine n'a été relevée à l'examen hématologique, fortuitement pratiqué dans certains cas, quelques mois avant le début de l'affection.

Cette évolution déjà rapide peut encore être accélérée par l'apparition de complications (Broncho-pneumonie, suppurations diverses). Ces complications, qui sont les mêmes que celles survenues au cours des anémies plastiques pernicieuses, ne provoquent qu'une faible leucocytose. Cependant, dans l'observation de Dalton, concernant une anémie aplastique avec leucopénie passée de 9800 en février à 800 en juillet, il y avait eu, au cours de la suppuration d'un abcès alvéolaire, coexistant avec une otorrhée purulente, leucocytose à 57.000.

Formes cliniques

Elles sont peu nombreuses. La plupart des observations en effet sont pour ainsi dire calquées les unes sur les autres. On peut néanmoins retenir :

1° Des formes étiologiques. — Gravidiques, puerpérales, infectieuses, parasitaires, toxiques, radioactives qui sortent du cadre de notre sujet et qui ne présentent aucune différence hématologique appréciable avec l'anémie aplastique cryptogénétique.

2° Des formes fébriles. — Il est fréquent de constater au cours de l'anémie aplastique une température assez élevée. Celle-ci est tantôt continue, tantôt discon-

tinue, oscille quelquefois sur un ou plusieurs degrés. Il en était ainsi dans les observations de Dalton (39,5-36,2), de Chauffard (38 à 39), d'Engel (39),de Dyke cas II (où la température était intermittente, où il y avait parfois des périodes d'apyrexie) dans notre observation n° 2. Cette température qui, à la période terminale, est souvent remplacée par de l'hypothermie,ne semble pas provenir d'une infection, comme en témoignent les nombreuses hémocultures restées négatives.

3° Une forme hémorragique (Thèse de Sicard 1926). — Elle est caractérisée (Aubertin) par des hémorragies profuses, gingivales, buccales, viscérales, cutanées, qui en somme ne sont que l'exagération de la tendance hémorragique constante de l'anémie aplastique. Une malade d'Aubertin, âgée de 47 ans, présentait des hémorragies gingivales, du purpura, 420.000 hématies, 1200 leucocytes, avec une formule sanguine aplastique. La malade de Wulf et Rakhman, celle de l'observation II de Dyke présentaient aussi des signes de diathèse hémorragique manifeste, et par l'interrogatoire, on trouvait chez ces malades une tendance hémorragique marquée, existant bien avant le début de l'anémie aplastique. Hirschfeld a publié des cas analogues sous le nom « de diathèse hémorragique grave avec atrophie de la moelle osseuse », Deganello sous celui de « purpura hémorragique et anémie aplastique aiguë ». Ces observations se distinguent des purpuras hémorragiques proprement dits, et en général des états hémophilitiques, par l'absence de troubles dans la durée de la coagulation.

Il faut encore noter que cette forme hémorragique se

retrouve parmi les anémies aplastiques secondaires (benzol, arsénobenzènes), et au cours de cas publiés sous le nom d'agranulocytose (Dyke, David, P. Baize et Boquien, *Gazette des Hôpitaux*, 5 janvier 1929) et qui sont probablement des anémies aplastiques.

4° DES FORMES AVEC RÉACTION EMBRYONNAIRES. — Il est des cas où il existe à côté des stigmates hématologiques d'anémie aplastique, un certain nombre de petites cellules à type de lymphoblastes ; à l'autopsie, la moelle n'est pas complètement jaune, mais contient quelques foyers hémorragiques où l'on rencontre ces mêmes cellules. Il s'agit alors d'une réaction médullaire discrète, légère, qui ne dépasse pas ce stade, la moelle osseuse semblant être incapable de transformer ces cellules primitives en myélocytes et en globules nucléés. C'est dans ce cadre, que l'on peut faire rentrer les observations de Sénator, de Lesné, Clerc et Lœderich, d'Aubertin et Michux, de Devic et Accolas, de Sappington, de Blümer, de Carslaw et Dunn ; observations publiés sous les noms divers d'« anémie pernicieuse avec transformation lymphadénoïde de la moelle » de « lymphomatose aleucémique et anémie pernicieuse » d'« anémie aiguë myéloblastique », etc...

Dans certains cas la proportion des lymphoblastes (ou myéloblastes) atteignait 11 % (Carslaw et Dunn).

Ainsi que le dit Aubertin, on doit considérer, comme des *sous-variétés d'anémie aplastique* ces formes dans lesquelles existe une réaction médullaire ébauchée et d'ailleurs inefficace.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions constatées sont de deux ordres. Les unes sont banales ; elles sont en effet communes à toutes les anémies ; les autres sont plus spéciales à l'anémie aplastique.

a) Lésions banales, hémolytiques et viscérales. — Elles consistent en une pâleur généralisée de tous les organes, en suffusions sanguines, véritable purpura interne, siégeant surtout au niveau des plèvres, du péricarde, du péritoine, de la muqueuse gastrique. La plupart des organes et en particulier le foie, le rein, le myocarde, les épithéliums présentent des signes de dégénérescence graisseuse, et même parfois des signes de nécrose. Il existe à peu près constamment une surcharge ferrique nette au niveau du foie, de la rate et du rein. Ces dernières lésions ont un intérêt au point de vue pathogénique : elles sont en effet le témoin d'une hémolyse exagérée.

Les ganglions sont normaux, le tube digestif, ne présente que de rares lésions contrairement à ce qui se passe dans l'agranulocytose.

b) Lésions spéciales : Les lésions les plus importantes existent au niveau de la moelle osseuse. Au point de vue macroscopique, la moelle du fémur et des os longs présente un aspect jaunâtre, avec parfois de rares foyers rougeâtres.

Dans l'observation II de Dyke concernant une anémie aplastique typique, la moelle fémorale gauche était nettement rouge, sans avoir pourtant l'aspect marron chocolat des moelles reviviscentes d'anémies pernicieuses communes. Ainsi que le prouva l'examen histologique, cette couleur insolite, qui contrastait d'ailleurs avec l'aspect de la moelle des autres os, provenait d'une hémorragie intramédullaire, apparue récemment. Quant à la moelle des os plats, elle présente la même couleur gris jaunâtre que celle des os longs. Au point de vue microscopique, la moelle osseuse présente le classique aspect en *moelle de sureau*. Elle est presque uniquement formée de vésicules graisseuses, vidées par les réactifs. Entre ces vésicules, il n'existe que de rares cellules, quelques hématies, quelques lymphocytes, et mononucléaires à protoplasma basophile, voisins des cellules primordiales.

De plus on ne rencontre pour ainsi dire pas de polynucléaires ; les myélocytes et les mégacaryocytes sont pratiquement absents. On a pu parfois apercevoir au niveau des points rouges quelques rares mégaloblastes à noyau dégénérescent pycnotique, quelques myélocytes ou marcophages. Nous avons vu d'autre part que, dans certains cas, la moelle présente des signes nets d'hyper-

plasie lymphoïde (forme embryonnaire) qui lui donnent alors l'aspect rosé.

On retrouve les mêmes lésions au niveau de la moelle costale. Ainsi le fait anatomique essentiel est le défaut de réaction de la moelle osseuse qui reste jaune, inactive, graisseuse. L'examen histologique confirme cette absence de réaction médullaire.

On a noté par ailleurs avec une assez grande fréquence de la microsplénie, bien que le fait soit inconstant ; la rate pesait 45 gr., 35 gr. dans deux cas d'Aubertin, 108 gr. (Evans), 90 gr. (Cade), 110 gr. (cas personnel n° 1) 140 gr. (Reid).

PATHOGÉNIE

Deux hypothèses peuvent être émises pour expliquer l'origine des anémies et en particulier des anémies graves. Celles-ci peuvent en effet être sous la dépendance soit d'une destruction exagérée des globules rouges (anémie hémolytique) soit d'une incapacité de l'organisme à les régénérer (anémie par anhématopoïèse). Le second de ces processus semble être de beaucoup le plus important dans les anémies aplastiques. L'absence de signes hématologiques de régénération sanguine sérieuse, l'absence à l'autopsie de toute réaction médullaire, la rapidité de l'évolution prouvent la réalité de cette anhématopoïèse.

Mais pour importante que soit cette origine, elle n'est peut-être pas la seule, comme le montre l'existence d'une surcharge ferrique au niveau des parenchymes : surcharge provenant évidemment d'une destruction globulaire.

Aussi certains auteurs ont-ils été amenés à se demander si l'anémie aplastique était bien une anémie par anhématopoïèse ou si au contraire, il ne s'agissait pas plutôt d'une anémie de cause hémolytique avec anhémato-

poïèse ; autrement dit si l'épuisement de la moelle n'était pas le dernier terme d'une longue évolution d'anémie orthoplastique. Il existe sans doute à peu près constamment une surcharge ferrique au niveau du foie, de la rate et du rein. Mais le plus souvent ces dépôts ferriques sont peu importants et leur existence du reste semble être tout à fait secondaire, étant donné l'importance de l'atteinte médullaire. Il est en effet possible que l'agent vulnérant quel qu'il soit — toxique ou infectieux — susceptible d'amener une telle sidération de la moelle, soit également capable de toucher simultanément les éléments nés dans cette même moelle et passés dans le sang circulant.

Il n'y aurait donc point d'anémie pure soit par hémolyse stricte, soit par anhématopoïèse stricte ; les anémies relèveraient d'une cause mixte, le processus essentiel étant selon les cas l'hémolyse ou l'anhématopoïèse.

Quoi qu'il en soit, dans l'anémie aplastique, le second mécanisme nous paraît le plus important, et c'est en tout cas lui qui commande le pronostic.

Il faut se demander maintenant quelle est la cause de cette anhématopoïèse. C'est ici que commencent les véritables difficultés. Cette cause est parfois facilement retrouvée ; il s'agit alors le plus souvent d'intoxications chroniques par le benzol. On sait que cette substance avait été introduite en thérapeutique par Koranyi pour réduire le nombre des myélocytes dans la leucémie myéloïde. On a pu d'autre part prouver expérimentalement chez le cobaye l'atteinte de la série granuleuse par le

benzol. Cette action n'est du reste pas élective et s'exerce aussi sur les hématies, comme le prouvent les nombreux cas, observés notamment en Suède chez les ouvriers qui manient le benzène, et comme l'ont montré les expériences de Bunting : Johns Hopkins, *Hosp. Bul.* 1905, XVI et *Journal Exp. méd.* 1906, VIII. C'est encore le radical benzène dont la toxicité agit dans les cas d'anémie aplastique, de purpura hémorragique, et d'agranulocytose, observés après traitement par les arsénobenzènes (Aubertin, Sicard, *Thèse de Paris* 1926) (Widal et Mme Bertrand-Fontaine) Le Thorium X (Von Plesch et Falta) agit également comme facteur d'anémie aplastique, bien qu'il ait une certaine électivité pour les lymphocytes. Les rayons X (Von Decastello, *Deutsch med. W.* 1914, 40 pages 639 et 692 (Whitby et Jackson, *The Lancet*, 1926, 1re partie, page 226) (Ross, *The Lancet*, 1925, 1re partie, page 867) exercent aussi une action inhibitrice sur la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse. Parfois l'anémie est secondaire à une fièvre puerpérale ; dans d'autres cas, elle relève d'une cause toxique (gravidité)ou parasitaire (ankylostomiase).

A côté de ces formes, ayant une étiologie parfois évidente ou facile à retrouver, il existe des formes primitives, qui restent cryptogénétiques, dans l'état actuel de nos connaissances. Pour certains auteurs, ces dernières constitueraient un groupe d'attente et relèveraient d'infections ou d'intoxications. La fréquence des troubles intestinaux, en particulier de la diarrhée est en faveur de cette hypothèse. De plus Pétrovitch (*Thèse de Genève* 1928) rapporte un cas d'anémie aplastique, qui semblait

avoir été déclenché par un traitement radiothérapique, appliqué quelques mois auparavant, à l'occasion d'une infection cutanée. Le fait que les hémocultures pratiquées aient toujours été négatives, l'absence de température dans les 2/3 des cas, ne sont pas en faveur d'une infection ; notons de plus que le mode de réaction de la moelle à l'infection serait plus une polynucléose, voir un état leucémique (comme dans l'observation IV de Dyke où il y avait une tuberculose de la moelle osseuse) qu'un syndrome d'anémie aplastique. On a sans doute constaté parfois la présence de germes dans la moelle osseuse : streptocoques, colibacilles, voire bacille de Koch, mais ces microbes semblent provenir d'infections secondaires (Frank) ou même plus probablement de la putréfaction cadavérique.

Il faut donc chercher ailleurs la vérité. Hurst (*Guy's hospital report* 1926, tome 76, page 85) admet que le fonctionnement de la moelle osseuse est réglé par une hormone. L'excitation de celle-ci produirait la polyglobulie, la leucémie myéloïde, sa dépression aboutirait à l'anémie aplastique : — théorie séduisante certes, mais restant dans le domaine des hypothèses. Cette hormone, en admettant son existence, ne serait d'ailleurs pas *une*, puisque chacune des fonctions de la moelle, érythropoiétique, granulopoiétique, thrombopoiétique peut être touchée isolément. De l'opinion de Hurst, on peut rapprocher l'hypothèse de Frank, suivant laquelle la thrombopénie, et l'aleucie hémorragique (c'est-à-dire en fait l'anémie aplastique) seraient dues à une action toxique ou inhibitrice, exercée par la rate sur les éléments de la

moelle (aleucie splénique, leucomyélotoxicose splénogène de Frank (*Berliner Klin. Woch.*, 22 mai 1916, page 555).Enfin pour certains,(Aubertin) l'anémie aplastique serait en rapport avec une insuffisance primitive et congénitale de la moelle osseuse, comme cela a été invoqué aussi pour l'agranulocytose. Il s'agirait de sujets pâles, à hérédité souvent chargée, chez lesquels la méiopragie médullaire serait d'abord relativement bien tolérée, le sang s'appauvrissant peu à peu ; ainsi le début clinique de l'anémie aplastique serait seulement un début apparent, et la période d'anémie grave ne serait que l'aboutissant d'une longue évolution à bas bruit. Cette hypothèse d'une débilité congénitale de la moelle osseuse est séduisante mais reste indémontrée.A l'heure actuelle, il faut bien reconnaître que le mécanisme par lequel, chez certains sujets, la moelle osseuse cesse de former les éléments du sang, nous échappe complètement.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif est basé, ainsi que nous l'avons vu, sur le début brusque, en pleine santé, sans cause apparente, sur l'intensité et la rapidité de la déglobulisation, et sur les stigmates hématologiques caractéristiques : valeur globulaire au-dessous de la normale, leucopénie polynucléaire, plaquettopénie, absence de signes de réaction médullaire, sur l'évolution enfin subaiguë, progressive, inexorable.

1° Le diagnostic se pose avant tout, avec *l'anémie pernicieuse commune à type Biermer* qui peut se présenter de façon primitive, tout à fait comme *l'anémie* aplastique. Mais dans l'anémie pernicieuse, les œdèmes, les troubles digestifs sont beaucoup plus importants; les manifestations hémorragiques sont plus rares, l'évolution est beaucoup plus lente. On constate de plus, au point de vue hématologique, la présence d'hématies nucléées, qui peuvent n'être pas très nombreuses ou même manquer passagèrement : d'où la nécessité de multiplier les examens; on note également la présence de myélocytes. Il existe de plus de la poïkilocytose, de

l'anisocytose, de la polychromatophilie, les polynucléaires sont peu ou pas diminués, le caillot reste rétractile. Enfin à l'autopsie, la moelle des os longs est à l'état reviviscent, présente une couleur rouge sombre, renferme de nombreux éléments cellulaires. Il existe d'ailleurs toute une série de faits de transition dans lesquels à un syndrome clinique d'anémie aplastique correspond une moelle rosée ou rouge, riche en mégaloblastes, manifestement reviviscente : telles sont les anémies *pseudo-aplastiques de Luzzatto.*

2° La température, la rapidité et l'intensité de la déglobulisation posent parfois le diagnostic avec une affection rare et d'étiologie obscure : *l'anémie fébrile aiguë* dont Mac Intosh et Cleland, Moschkowitz, Lederer, Brill, Benhamou, Jude et Gille d'Alger ont rapporté des observations. Il s'agit dans tous les cas d'une anémie intense avec température élevée et continue, splénomégalie modérée, polynucléose forte (12.000 blancs dont 82 % de polynucléaires dans l'observation de Benhamon) poïkilocytose, anisocytose : tous caractères qui permettent une différenciation facile.

3° La *leucémie aiguë leucopénique* ou *leucémie aplastique* pose un diagnostic délicat avec les formes embryonnaires. Dans les deux cas, il existe une diminution considérable du nombre des hématies, une légère tuméfaction de la rate et des ganglions, de la leucopénie avec présence de myéloblastes, mais dans la leucémie, les myéloblastes sont beaucoup plus nombreux, la température est plus élevée, les hémorragies sont plus abondantes.

4° Il est des cas où le diagnostic se posera avec *certaines affections hémorragiques aiguës* avec purpura. Ces faits qui sont très voisins de l'anémie aplastique à forme hémorragique, s'en distinguent toutefois par certains caractères : anémie moins intense, hémorragies plus abondantes, purpura plus étendu, absence d'hypopolynucléose.

5° *L'agranulocytose* dans ses formes pures (type Schultz) se distingue assez facilement sans doute de l'anémie aplastique. Ces formes d'agranulocytose ont en effet une évolution rapide (1 semaine) s'accompagnent d'une altération profonde de l'état général ; il existe des manifestations ulcéro-nécrotiques au niveau de la bouche et du pharynx ; les leucocytes granuleux sont considérablement diminués ; les hématies et les plaquettes ne sont pas modifiées. Par contre les formes intermédiaires d'agranulocytose — sur lesquelles Ch. Aubertin et R. Lévy ont récemment insisté — posent un diagnostic très délicat. Dans ces formes en effet, on voit s'associer au syndrome agranulocytaire, soit un syndrome anémique, soit un syndrome hémorragique, parfois les deux. Le diagnostic devient alors une simple question de terminologie et l'on applique suivant la prédominance de tel ou tel symptôme les étiquettes d'anémie aplastique, d'agranulocytose, ou de purpura hémorragique. On retrouve les mêmes analogies dans les formes secondaires d'anémie aplastique ; le cas de Flandin et Roberti par exemple (*Bull. Soc. hôp.*, janvier 1922, page 58) appartient certainement à une anémie aplastique ; il en est de même pour le cas de Rohner,

Baldridge et Hanssman (*Arch. of Path and Labo. Med.*, 1926, tome I, page 221).

En réalité, il serait vain d'opposer des affections qui présentent une indiscutable parenté non seulement clinique, mais encore étiologique et pathogénique. Il se passe au niveau de la moelle des faits analogues à ceux qu'on observe au niveau d'autres organes dont la fonction est également complexe. Il y a autant de différence entre l'érythropoièse et la leucopoièse qu'il y en a entre les fonctions uréopoiétique et biligénique. On commence à entrevoir que la moelle n'a pas seulement une fonction hématopoiétique. Cette dernière qui est de beaucoup la mieux connue, n'est pas une : elle peut se décomposer en 3 processus bien différents : érythropoiétique, leucopoiétique, thrombopoiétique : processus qui correspondent grossièrement à 3 fonctions essentielles : hématose, phagocytose, coagulation. La diversité de ces fonctions, l'inégale résistance aux agents vulnérants des éléments figurés qui leur servent de substratum autorisent à penser que chacune de ces fonctions peut être atteinte isolément. A l'atteinte de la fonction leucopoiétique correspond l'agranulocytose ; à celle de la fonction plaquettopoiétique correspondent les états connus sous le nom de purpura hémorragique ou de thrombopénie maligne et à un moindre degré l'hémogénie ; à celle de la fonction érythropoiétique enfin correspond théoriquement une anémie aplastique isolée, nous disons théoriquement parce que pratiquement cette forme n'existe pas à l'état de pureté.

On comprend aisément qu'il n'y ait pas une cloison

étanche entre chacune de ces fonctions dont le siège est la moelle. Ainsi s'explique la multiplicité des formes de passage souvent si difficiles à classer entre l'agranulocytose, l'anémie aplastique, les purpuras hémorragiques. Ainsi s'explique enfin la possibilité d'une atteinte globale, totale de la moelle osseuse dans laquelle chacune des trois fonctions précédentes est profondément touchée et qui réalise cliniquement et hématologiquement le tableau de l'anémie aplastique aiguë.

Le schéma hématologique de l'anémie aplastique peut donc être représenté de la façon suivante :

Anémie + agranulocytose + thrombopénie.

Nous envisageons surtout les formes graves de ces affections, mais il existe des formes atténuées, non mortelles dont la clinique offre de nombreux exemples.

Aux syndromes malins : anémie aplastique, agranulocytose, thrombopénie, dus à la carence absolue de la moelle, correspondent des anémies banales surtout à type chlorotique, les leucopénies avec mononucléose de certaines maladies infectieuses (fièvre typhoïde, paludisme) les purpuras bénins, liés selon toute vraisemblance, à une défaillance légère plus ou moins durable de la moelle osseuse.

En définitive et pour nous résumer, notre conception est schématisée dans le tableau suivant :

I. — Atteinte de la fonction érythropoïétique.
- *a*) Atteinte légère : anémie banale souvent à type chlorotique.
- *b*) Atteinte grave : anémie aplastique pure pratiquement inexistante à l'état de pureté.

II. — Atteinte de la fonction leucopoiétique (granulopoiétique).	*a*) Atteinte légère : mononucléose des maladies infectieuses. *b*) Atteinte grave : Agranulocytose type Schultz.
III. — Atteinte de la fonction thrombopoiétique.	*a*) Atteinte légère : hémogénie : les thrombopénies essentielles ou intermittentes de Frank. *b*) Atteinte grave : certains purpuras hémorragiques graves.
IV. — Atteinte des 3 fonctions.	Anémie aplastique. (Aleucie hémorragique de Frank. Panmyélophtysie. Myélose globale aplastique de Di Guglielmo).

TRAITEMENT

Le traitement de l'anémie aplastique est dans l'état actuel de la thérapeutique à peu près illusoire. Quand l'anémie aplastique est secondaire à une cause toxique ou radio-active, il suffit parfois de supprimer cette cause pour amener une guérison, toujours lente à se produire, celle-ci ne survient que si l'état du malade n'est pas trop grave. Mais dans les anémies aplastiques primitives cryptogénétiques, toute thérapeutique reste inactive. Les divers traitements proposés ne peuvent être considérés que comme des palliatifs. L'administration de fer, d'arsenic est totalement inefficace. Deux méthodes de traitement sont particulièrement intéressantes : la méthode de Whipple d'une part, la pratique des transfusions d'autre part.

1° La *méthode de Whipple*. Nous l'avons mise en œuvre chez les deux malades dont les observations suivent, sous la forme d'extrait hépatique (Hépatrol à la dose de 6 ampoules par jour) associée à l'ingestion de 250 grammes de foie cru. Ce traitement ne semble pas avoir modifié la marche de la maladie.

2° *Les transfusions*. Elles ont été pratiquées par un

certain nombre d'auteurs. Les doses employées dépassent rarement 150 cc. de sang ; elles sont en général voisines de 100 cc. mais doivent être répétées avec une assez grande fréquence. La plupart des auteurs s'accordent à dire que l'effet des transfusions est transitoire et tient plus à l'apport mécanique de sang frais qu'à une excitation véritable des fonctions médullaires. En général, les globules rouges du donneur sont détruits en 3 à 4 jours. De plus les phénomènes de shock sont beaucoup plus à redouter dans les sangs si profondément bouleversés des grands anémiques, en dépit des compatibilités sanguines, comme nous l'avons observé chez notre premier malade.

Cette action passagère des transfusions est particulièrement nette dans notre observation n° 1 : Notre malade avait reçu 100 cc. de sang les 16 et 25 novembre, 5 et 10 décembre 1929. Le taux globulaire s'était relevé manifestement mais de façon passagère. Il existait en même temps une modification du pourcentage leucocytaire non moins éphémère également liée à l'apport mécanique d'un sang étranger.

Quoi qu'il en soit, la transfusion apparaît comme le meilleur procédé palliatif de traitement de l'anémie aplastique, le seul susceptible de prolonger l'existence des malades.

L'*opothérapie médullaire* ne donne pas de résultats intéressants.

Certains auteurs enfin ont préconisé dans l'anémie aplastique la splénectomie employée déjà par certains auteurs (Hoff, Decastello, Klemperer et Hirschfeld,

Walterhoffer et Schramm) dans l'anémie pernicieuse commune. Disons seulement que la splénectomie nous paraît pour le moins inutile dans une anémie où l'anhématopoïèse joue un rôle à coup sûr beaucoup plus important que l'hémolyse.

OBSERVATIONS

Obs. I. — M..., âgé de 45 ans, employé aux chemins de fer de l'est, entre dans le service de M. le Dr Gandy, à Lariboisière le 10 novembre 1929. Depuis 15 jours à la suite d'une crise d'entérite, le malade ressent une grande fatigue, souffre de céphalées, présente une dyspnée légère, des épistaxis et surtout une pâleur de plus en plus marquée impressionnant son entourage. A l'entrée on est frappé d'emblée par l'aspect cireux du malade. Les paupières sont bouffies, les muqueuses décolorées, les conjonctives blancs jaunâtres. Il n'existe pas d'amaigrissement. Le malade ressent une grande fatigue, se plaint de vertiges, de bourdonnements d'oreille, de dyspnée au moindre effort. Il n'y a pas de température, pas d'amaigrissement, l'appétit est conservé. L'abdomen est souple, non météorisé. La palpation réveille une légère douleur au niveau du colon transverse. Le cæcum est gargouillant. Le foie est normal, la rate n'est pas palpable, mais elle est percutable sur deux travers de doigt environ. Les ganglions sont normaux. L'examen de l'appareil respitoire ne révèle rien d'anormal. A l'auscultation du cœur, on perçoit au niveau de la base un souffle protosystolique, ne se propageant pas, variable dans son intensité, vraisemblablement extra-cardiaque. Le pouls est régulier et bien frappé. Le nombre des pulsations est de 72 à la minute. La tension artérielle, prise à l'aide de l'appareil de Vaquez est de 12-6. Les réflexes sont normaux ; ils sont cependant un

peu vifs au niveau des membres inférieurs. Il n'existe pas de signe de Babinski ; les pupilles réagissent bien à la lumière, et à la distance. Les urines sont abondantes ; leur taux variant entre deux à trois litres par 24 heures ; elles ne renferment ni sucre, ni albumine. En présence de cette pâleur très accentuée, on pratique un examen de sang qui donne les résultats suivants :

Hématies : 1.370.000
Leucocytes : 3.400
Plaquettes : 18.000

Formule leucocytaire

Polynucléaires neutrophiles 26 %.
Polynucléaires éosinophiles 1 %.
Lymphocytes 56 %.
Mononucléaires 17 %.
Hémoglobine 25 %.
Valeur globulaire 0,9.
Résistance globulaire 46 34.
Temps saignement 21'.
Temps coagulation 13'.
Caillot irrétractile.
Urée sanguine 0,30.

Fait capital : l'examen minutieux de plusieurs lames ne montre PAS D'HÉMATIES NUCLÉÉES. En outre il n'existe ni poïkilocytose, ni anisocytose, ni polychromatophilie. Enfin il n'y a pas de myélocytes. On pense alors qu'il s'agit d'une anémie aplastique dont on recherche la cause. Une intoxication possible par le benzol, les arsénobenzènes, les radiations (thorium, rayons X) sont facilement éliminés. Le malade n'a pas présenté d'accidents paludéens, d'ailleurs il n'y a pas d'hématozoaires dans le sang. Rien dans les antécédents ne peut faire soupçonner la syphilis : d'ailleurs la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang a été 2 fois négative.

On discute alors la possibilité d'un cancer latent en particulier digestif, mais rien ne vient confirmer cette hypothèse; la recherche des hémorragies occultes, en effet, reste négative ; le toucher rectal, la radiographie de l'estomac et de l'intestin ne révèlent rien d'anormal. On pense à une parasitose intestinale : des examens de selles sont pratiqués : jamais on ne découvrit d'œufs de parasite.

On se demande enfin si une infection n'est pas en cause ; deux hémocultures sont pratiquées à douze jours d'intervalle : elles sont restées négatives.

On pose alors le diagnostic d'anémie aplastique cryptogénétique.

Evolution. — L'évolution s'est faite inexorablement vers la mort. Le traitement consistait en l'administration quotidienne de 250 gr. de foie cru, de 6 ampoules d'Hépatrol, de 0 gr. 60 de fer : on fit également 4 transfusions de 100 à 120 cc. en un mois ; les deux premières furent bien tolérées, les deux dernières furent suivies de frisson, gros malaise, malgré la compatibilité des groupes sanguins. Cette thérapeutique détermina des améliorations passagères, mais n'enraya pas l'évolution qui fut rapide, progressive, inexorable.

Dans le courant du mois de décembre 1929, la pâleur et l'asthénie augmentent de plus en plus ; les troubles visuels s'accentuent : un examen ophtalmologique est pratiqué le 23 décembre, il révèle l'existence d'hémorragies rétiniennes bilatérales. Pendant l'évolution la température est restée normale La tension artérielle prise à l'aide de l'appareil de Vaquez était de 13-8 le 12 décembre ; 11-5 le 2 janvier, 14-7 le 20 janvier. Le volume des urines dépasse trois litres par 24 heures : on pratique une radiographie de la selle turcique qui ne montre d'ailleurs rien d'anormal.

Les modifications survenues dans le nombre et la proportion des éléments du sang sont réunis dans le tableau suivant :

	Hématies au mm³	Hb	Vg	Leucocytes au mm³	Plaquettes au mm³	Poly-neutro	Eosino	Baso	Lympho-cytes	Monocytes	Hématies nucléées	Myélocytes	Cellules de Turk	Cellules jeunes
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13 Novembre.	1.370.000	25 %	0,9	3.400	»	26 %	1	»	56	17	»	»	»	»
16 Novembre.	1.250.000	20 %	0,8	3.330	»	28 %	1	»	61	9	»	»	»	»
Transfusion														
19 Novembre.	1.700.000	30 %	1,1	2.900	18.000	55 %	»	»	38	7	»	»	»	»
21 Novembre.	1.150.000	20 %	0,9	2.400	»	—	—	»	—	—	—	—	»	—
23 Novembre.	950.000	20 %	1	2.700	»	27 %	»	0,5	53	17	0,5	2	»	»
25 Novembre.	836.000	15 %	0,9	2.100	»	25 %	1	»	64	10	»	»	»	»
Transfusion														
27 Novembre.	1.040.000	20 %	1	2.900	18.100	39 %	»	1	40	20	»	»	»	»
29 Novembre.	1.025.000	20 %	1	1.900	»	35 %	»	»	40	23	»	»	2	»
2 Décembre.	885.000	15 %	0,8	3.800	»	43 %	2	»	49	6	»	»	»	»
3 Décembre.	725.000	10 à 15 %	0,9	3.800	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 Décembre.	812.000	15 %	0,9	3.900	»	42 %	»	»	39	18	»	1	»	»
Transfusion														
7 Décembre.	850.000	20 %	1,2	3.750	9.000	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9 Décembre.	710.000	15 %	1	3.500	»	26 %	»	»	54	20	»	»	»	»
10 Décembre.	715.000	15 %	1	3.570	»	26 %	»	»	54	20	»	»	»	»
Transfusion														
13 Décembre.	730.000	15 %	0,9	1.400	»	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16 Décembre.	800.000	15 %	0,9	1.350	»	32 %	4	»	54	12	»	»	2	»
4 Janvier ...	600.000	10 %	0,8	1.500	absentes	26 %	»	»	59	14	»	»	»	1
11 Janvier ...	720.000	10 à 15 %	0,9	2.000	»	32 %	»	»	40	28	»	»	»	»
21 Janvier ...	462.000	< 10	1 ±	1.200	»	23 %	1	»	48	28	»	»	»	»

Vers le 15 déc. le malade s'alimente avec peine. La céphalée, la torpeur deviennent de plus en plus marquées. Des hémorragies surviennent : elles consistent en épistaxis, en mélœna peu abondant.

Le 21 décembre le malade, agité, essaye de se lever, mais fait plusieurs syncopes. On note un petit crochet de température à 38°5.

Le 23 janvier, la torpeur devient de plus en plus marquée la température tombe à 36°1 et la mort survient par syncope deux mois et demi après le début de l'évolution.

Autopsie. — A l'autopsie on découvre des lésions banales d'anémie grave consistant en une décoloration des organes, des suffusions sanguines au niveau des plèvres, du péricarde et du péritoine. A côté de ces lésions banales, il existe des lésions de la moelle osseuse. La moelle osseuse du fémur et des côtes est jaune, graisseuse, avec de rares points rougeâtres. Histologiquement elle présente le classique aspect en moelle de sureau, dû à la présence de nombreuses vésicules graisseuses, entre lesquelles on ne constate que de rares éléments cellulaires. Les plus nombreux de ces éléments sont des lymphocytes, des moyens mononucléaires, dont quelques-uns à protoplasma fortement basophile se rapprochent des cellules indifférenciées. Au niveau des points rougeâtres, on trouve quelques myéloblastes à noyau pycnotique mais pas de polynucléaires.

Le foie de volume normal, présentait des zones de dégénérescence graisseuse. La rate pesait 110 gr. Au niveau de ces deux organes, on retrouvait une surcharge pigmentaire. Les poumons étaient envahis par un œdème assez abondant; le cœur était normal ; il existait un léger hydropéricarde. Les ganglions étaient normaux macroscopiquement et microscopiquement. Les reins, en particulier le rein gauche, présentaient une dégénérescence des épithéliums tubulaires. Malgré un examen attentif, il n'a été retrouvé ni cancer, ni tuberculose, ni endocardite, ni néphrite chronique. Les or-

ganes renfermaient de nombreux germes mais ceux-ci étaient vraisemblablement des germes provenant de la pullulation cadavérique.

Obs. II. — Mme F.. , couturière, âgée de 32 ans, entre le 3 septembre 1929 à Lariboisière avec le diagnostic d'hématocèle. D'abord hospitalisée en chirurgie, elle est passée dès le lendemain dans le service de M. le Professeur Clerc, salle Rabelais n° 10. Mme F. . avait joui d'une santé excellente jusqu'au 10 août 1929. A partir de cette date, elle s'est sentie de jour en jour plus fatiguée, essoufflée et son entourage a remarqué qu'elle pâlissait. Le 21 août, sans cause apparente survient une gingivorragie peu abondante mais tenace qui persiste encore le jour de l'entrée à l'hôpital. Le 22 août épistaxis. Le 28 août (la malade avait eu ses dernières règles, normales le 14 août) perte rouge abondante avec caillots, continuant les jours suivants et motivant son entrée à l'hôpital.

Le 3 septembre 1929, jour de l'entrée, la malade, très fatiguée, prostrée, présente une température à 40°3 avec pouls en rapport.

Les téguments sont d'une pâleur extrême, cireuse, les muqueuses sont décolorées, il existe du purpura sous forme de pétéchies sur l'abdomen et aux plis de flexion et des ecchymoses spontanées en divers autres points du corps. L'embonpoint est conservé, il n'y a pas d'œdèmes.

Les gencives, surtout à la mâchoire inférieure, sont le siège d'un suintement continu. Il n'y a pas trace d'angine, pas d'adénopathies ni au cou, ni dans les autres territoires ganglionnaires.

A l'examen de l'abdomen, la rate se montre normale, le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal.

L'examen des poumons est négatif ; les bruits du cœur sont un peu sourds, il existe un petit souffle systolique veineux, sans propagation, sur le bord droit du sternum, la

tension artérielle est de 13-8 à l'appareil de Vaquez. La pression du manubrium sternal est légèrement douloureuse.

Le système nerveux paraît entièrement normal. Au toucher vaginal, l'utérus paraît un peu gros, le col est ferme, irrégulier (la malade a eu 3 enfants). Le volume des urines atteint 1 litre par 24 heures ; il existe des traces d'albumine mais pas de sucre : acide urique : 0 gr. 55. Un certain nombre d'examens hématologiques sont pratiqués. Nous en donnerons plus loin les résultats.

Evolution. — Les jours suivants, malgré le traitement (hépatrol, transfusions, sérum physiologique) l'état de la malade ne cesse de s'aggraver. Après une courte rémission, les 7 et 8 septembre la température remonte au-dessus de 39°. Le 10 septembre, une abondante métrorragie se produit. La pâleur et l'asthénie sont extrêmes et la malade meurt le 11 septembre dans la soirée.

Examens spéciaux. — 1° L'hémoculture, pratiquée à deux reprises le 5 et le 9 septembre, reste négative sur milieux ordinaires et en anaérobiose.

2° Temps de saignement : 11 m. 1/2
Temps de coagulation *in vitro* 7 m.
Caillot irrétractile.
Signe du lacet : négatif.

3° *Numérations globulaires*

	Hématies	Leucocytes	Plaquettes	Hémoglobine
4 septembre	1.250.000	2.300		20 %
6 »	940.000	1.600		»
7 »	745.000	2.000	68.000	»
10 »	465.000	1.400	»	10 %

4° *Formules leucocytaires*

	Polynucl.	Mononucl.	Lympho.	Transition	Myélocytes
4 septembre	36	48	12	3	I
6 »	25	52	20	3	0
10 »	24	56	20	0	0

Pas d'hématies nucléées, pratiquement pas de myélocytes
En nombre absolu, le 10 septembre :

Poly...	480	(chiffre normal	4.200)
Mono.	1120	(»	1.200)
Lympho.	400	(»	600)

Autopsie. — 30 heures après la mort : Altérations cadavériques intenses. Pâleur de tous les organes.

Poumons. — Congestion du sommet droit, tubercule crétacé et grosses adhérences pleurales à ce niveau. A gauche rien.

Cœur mou et flasque. Suffusions sanguines sous-péricardiques au niveau du ventricule gauche.

Foie putréfié. 1450 gr.

Rate. — Aspect et volume normaux.

Reins. — Le rein droit est blanc et mou, le rein gauche est congestionné. Les *surrénales* sont diffluentes.

Utérus. — Volume d'une petite orange, ferme, vide. Présence de sang dans les deux trompes, mais pas de signes de grossesse extra-utérine.

Ganglions. — Normaux.

Moelle osseuse : sternale et costale, grise.

On prélève des fragments de foie, de rate, des 2 reins, de ganglion, de moelle osseuse, dont l'examen histologique n'a pu être pratiqué, par suite de circonstances indépendantes de notre volonté.

CONCLUSIONS

1° Il existe une affection : l'anémie aplastique primitive : véritable entité clinique caractérisée, par son évolution presque aiguë, une déglobulisation rapide et intense, de la leucopénie, de la diminution ou de l'absence des plaquettes avec irrétractilité du caillot, l'absence quasi absolue de signes de réaction médullaire (Hématies nucléées, myélocytes, poikilocytose) et par son pronostic mortel en quelques semaines.

2° Sauf dans quelques cas où elle est nettement secondaire à une intoxication (benzol, benzène, arsénobenzène) à une action radio-active (thorium, rayons X, radium) à la gravidité, à un cancer, à une parasitose intestinale (ankylostomiase), cette affection apparaît comme primitive, cryptogénétique.

3° Son substratum anatomique est l'état d'inactivité de la moelle osseuse, qui est jaune et très pauvre en éléments figurés ; sauf dans quelques cas où il existe une faible réaction lymphoïde (forme embryonnaire).

4° Le diagnostic de l'anémie aplastique se pose avec :

a) L'anémie pernicieuse commune ;
b) L'anémie aiguë fébrile ;
c) Certaines leucémies aiguës leucopéniques ;
d) L'agranulocytose ;
e) Certains purpuras hémorragiques.

Il est d'autant plus difficile avec ces trois dernières affections qu'il existe une indiscutable parenté entre elles et qu'on peut observer d'innombrables formes de transition.

5° En réalité l'anémie aplastique doit être considérée comme une manifestation de l'insuffisance totale de la fonction hématopoiétique de la moelle, l'agranulocytose et certains syndromes hémorragiques n'étant que des insuffisances partielles.

Vu, le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu, le Président de la thèse,
LEREBOULLET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

A. — Anémies aplastiques en général

Accolas. — (*Thèse de Lyon*, 1910.

Ch. Aubertin. — In Roger, Widal et Teissier, 1927, t. IX.

Ch. Aubertin. — *Thèse de Paris*, 1905.

Ch. Aubertin. — Les A. par anhématopoièse ((*Sem. Méd.*, 15 juillet 1908).

P. Baize. — Les anémies aplastiques (*Gazette des Hôpitaux*, 1930).

A. Bécart. — Diagnostic différentiel entre A. pernic. et A. A. (*Pr. Méd.*, 17 décembre 1927, p. 1538).

W. W. Duke. — Trans. Sect. Practice Med. A. M. A., 1928, p. 54 et J. A. M. A., t. LXLI, 8 septembre 1928, p. 720.

E. Frank. — Aleucie hémorrag. (*Berl. Klin.* W, 1915, n° 37 et 41).

Greppi. — A. A. et pseudo Apl. (caract. clin.) (*Arch. de Path. e. clin. Med*, Bologna, 1925, t. IV, p. 326).

Di Guglielmo. — (*Bull. de la fac. med. de Paire*, fasc. 2, 1928.

S. A. Holboll. — Hospitalstid, t. LXXII, 3 janvier 1929, p. 1-12.

J. P. Macgowan. — *A. A. Proc. Royal Soc. Med.* (Sect. compar. Med.), t. XXI, juillet 1928, p. 33).

Marsh (H. E.). — *A. A. Annal. Clin. Med.*, Baltimore, 1924, t. III, p. 162.

W. R. Mead. — J. South Carolina M. A., t. XXV, septembre 1929, p. 517.

Opitz. — Difficultés du Δ entre A. A. pernic. et leucémie au début chez les enfants (*Arch. f. Kinderh*, t. LXXXVI, 28 mars 1929, p. 293).

Van Paassen. — 6 cas d'A. A. (*Nederl Tijdscht v. geneesk*, 5 mai 1928, I, p. 2164).

O. Rösler. — Aleucie hémorragique (*Wien. Med. Woch.*, LXXVII, 7 mai 1927, p. 603).

Arthur Sheard. — Contribution à l'étude de l'A. pern. et de l'A. A. (*Bristol J. Wright*, 1925, p. 102).

C. Y. Shen. — Cas d'A. A. dans la Chine septentrionale (*Nat. M. J. China*, XIV, décembre 1928, p. 389).

A. Sonnenfeld. — Descrip. clin. et hémat. (*Klin. Woch.*, VII, 19 août 1928, p. 1585).

Stern et Hartmann. — Caractères de l'agranulocytose, la panmyélopthysie et thrombopénie essentielle (*Klin. Woch.*, 24 juin 1928, t. VII, p. 1230).

Strain T. E. — *New-Orléans Med. et S. J.*, t. LXXXII, décembre 1929, p. 364.

F. W. Young. — *A. A. Illinois Med. J.*, 1925, t. XLVII, p. 142.

I. Wallgreen. — Recherche histopath. sur la muq. gastr. de l'A. A. (*Findska-Läk-Sällak Mandl*, t. LXXI, juin 1929, p. 434).

L. J. Witts. — *Clin. journal*, LVIII, 10 avril 1929, p. 173.

Hurst. — *Guy's. hosp.*, Rapport, 1926, LXXVI, p. 85.

B. — Anémies aplastiques cryptogénétiques

Agnew (G. H.) — A. A. idiopathique chez un enfant (*Canad med. assoc. journal*, Toronto, 1924, t. XIV, p. 859).

Babonneix et Tixier. — Sur 3 cas d'A. A. (*Soc. méd. Hôp.*, 24 janvier 1913, p. 227).

Babonneix et Paisseau. — *Arch. Mal. du cœur*, 1910, p. 577).

Blumenthal. — Sur l'A. A. (*Deutsch arch. f. klin. Med.*, 6 mai 1907).

Blumenthal. — Sur la pathogénie de l'A. A. (*Arch. mal. cœur*, 1908, p. 218).

Blumenthal et Morawitz. — Rech. exp. sur l'A. post hémorrag. et sur l'A. A. (*Deutsch. arch. f. klin Med.*, 1908, p. 25 vol. XCII).

L. Bickel. — Corrélation entre l'A. A. aiguë, la lymphadénie aleucémique et l'agranulocytose (*Wien Klin W.*, 1929, t. XLII, p. 1186).

J. W. Bruce. — 1 cas d'A. A. idiopathique (*Arch. Pediat.*, t. XLIV, octobre 1927, p. 567).

Cabot. — A. A. (1 cas) (*Boston Med. S. journal*, 10 mars 1927, p. 404).

Carslaw et Dünn. — *Glasgow Med. journal*, mai 1910.

Caussade et Schœffer. — Un cas d'A. A. (*Soc. Med. des hôp.*, 29 mai, 1908).

H. M. Conner, — 1 cas d'A. A. aiguë (*Proc. Staff, Meet. Mayo Clin.*, t. III, 2 mai 1928, p. 139).

P. Chevallier et P. Flandrin. — Aleucie hémorragique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1er juillet 1929, p. 836).

David. — Sur l'agranulocytose (*Med. Klin*, 14 août 1925).

Deganello. — Purpura hémorrag. et A. A. aiguë (*Gazz. degli ospedali*, 4 juillet 1909).

P. N. Deschamps et P. Baize. — *Soc Med. Hôp. Paris*, novembre 1930.

G. Denecke. — 1 cas d'A. A. (*Deutsch arch. f. klin. Med.* t. CL, 1926, p. 266.

Dyke. — 99 cas d'aleucie associée à la thrombopénie (*Lancet*, 1921, I, p. 1048).

Edie (E. B). — A. A. primitive (*Pennsylvania Med. J.*, t. XXXI, p. 500, avril 1929).

H. Ellmer. — Aleucie hémorragique (*Deutsche Med. Woch.*, t. LIII, 18 février 1927, p. 310).

Ch. Gandy et P. Baize. — *Paris Médical*, 1930.

Hirschfeld. — Sur les cas d'A. A. (*Folia hemat.*, 1911, vol. XII, p. 350).

G. G. Khetchinoff. — Cas d'aleucie (*Odessky M. J*, II, janvier-juin 1927, p. 190).

Kingsbury. — 1 cas d'A. A. primitive (*Guy's Hosp. Report.* Londres, 1926, LXXVI, p. 85).

Kleinschmidt. — Sur l'A. hémolytique aplast. chez l'enfant (Jahrb. f. *Kindeheilk.*, janvier1925).

G. D. Kœlher (clinique Tittan, cas I et II (*Deutsche arch. f. Klin Med.*: t. CLV, 1927, p. 155).

Lerebouillet et Lelong. — XX^e^ Congrès de Médecine 1929 (chez le Nourrisson).

Lombard. — 1 cas d'A .A. (*Arch. Med. Belges,* t. LXXXI, juin 1928, p. 331).

Lavenson. — Nat. de l'A. A. et relation avec les autres (*A. Journal of. Med. Soc.*, vol, 133. 1907).

Lesné Clerc, Lœdetich (in thèse Aubertin, 1905, p. 233).

Luzzato. — A grave mégaloblastique sans formule hémat. correspondante. (*Riv. Venta di Soc. Med.* 15 sept. 1907).

O'Malley et Conrad. — Journal of Americ. Med. Assoc. 6 décembre 1919.

Musser. — Un cas d'A. A. (*Arch. of. Internal Med*, août 1914).

Murphy (F. D.) et Mac Eachern (J. M. 2 cas d'A. A. (*Wisconsin Med J. Milwanke*, 1926, XXV, p. 431)

J. C. Mussio-Fournier, A Garra, F. Rocca, J. Monestier. — 1 cas d'A.A. cryptog. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, LII, 9 février 1928 p. 190).

J. Orrico. — A. pern et Apl. chez les enfants. Arch Latino (*Ann. de pédiat.*, XXIII, mars 1929, p. 125).

P. Van Paassen. — A. A. (*Nederl. Tijdsch. v. geneesk* II (additional pp.) 7 juillet 1928, p. 3278-3281).

N. K. Poltevol. — A. A. chez une fillette de 8 ans (*Pédiatriga*, t. XI)

J. Porter Parkinson. — Brit J. of. Ch. Dis., janvier-mars 1919.

W. J. S. Reid. — Aleucie hémorragique (myélopthysie) (*Lancet*, 4 août 1928, II, p. 223).

J. Rieux et G. Delater (obs. I) Soc. Méd. Hôp. Paris, 20 juillet 1923, p. 1242.

D. S. Rosenblum et D. S. Gurewitch. — Cas d'aleucie hémorragique (*Klinica Medica*, 1928, t. VI, p. 1430).

J. Sabrazès, P. Micheleau et G. Mandillon. — *Arch. Mal. cœur*, XXI, octobre 1928, p. 656-664.

Schneider. — Sur l'A. A. (*Am. journ. of med. Sc.*, décembre 1928).

Schulten. — Les anémies de Biermer de f. atypique (*Munich. Med. Woch.*, 30 janvier 1925).

Sheard. — Contribut à l'étude de l'A. pern. et de l'A. A. (Wright, Bristol, 1924).

mith. — 1 cas d'A. A (*An. journ. of diseases of children*, mars 1919).

Stone. — L'A. A. et ses relations avec l'an. pern. plast. (*Ohis State Med. Journal*, novembre 1907).

Stordeur et Steinhaus. — L'A. dite Aplast. (*Arch. de Méd., exp.* 1908, p. 805).

N. Stotzik et A. Galperin. — *Russkaia Klin.*, VIII, p, 716, mai 1927.

E. Stransky. — Complexe symptomatique d'une A. A. (*Wien Med. Woch.*, 1925, LXXV, p. 1434).

Vaquez et Aubertin. — Soc. Med. Hôp., 18 mars 1904.

Vedel, Vidal et Chaptal. — Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier, 13 juillet 1928 (*Arch. Med. Clin. de Province*, 1929, fasc. I, p. 71-80).

Zeri. — Sur l'A. A. (*Policlinico*, 1905).

Smith. — *Americ. J. of Dis of Children*, mars 1919.

C. — Anémies Aplastiques secondaires

a) Anémies aplastiques secondaires au benzol

J. M. Askey. — Californ. et West Med. J., XXIX, octobre 1928, p. 262.

Bunting. — Johns Hopk, (*Hosp. Bull.*, 1905, XVI, et *Journal Exp. Med.*, 1906, VIII).

Cremieu. — *Journal de Méd de Lyon*, 1924, p. 251.

Faure Beaulieu et Levy Brühl. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 novembre 1922, p. 1466 et *Annales de Médecine*, février 1924.

Laignel-Lavastine, Robert Lévy et H. Desoille. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 juillet 1928, p. 1264.

Ch Flandin et Roberti. — Soc. Méd Hôp., 13 janvier, 1922, p. 59.

Rohner, Baldridge et Hausmann. — Arch. Path. and Lab. Med., février 1926.

Santesson (de Stockholm). — Congrès de Moscou 1898.

Selling (de Baltimore). — John's Hopk Hosp. Bull. 1910.

Spiegler. — Wiener Klin. Woch., 16 avril 1919, p. 458.

J. S. Sweeney. — AA. et purp. hémorrag. probablement dus à l'intox. par le benzol. 1 cas (*Am. Journ, Med. Sc.* t. CLXXV, mars 1928, p. 317).

G. Vercellotti. — AA. due au benzène (*Osp. Maggiore*, t. XVI, 30 septembre 1928, p. 300).

P. E. Weil. — Soc. Med. Hop., Paris 1926, p. 1627.

b) Anémies aplastiques secondaires a l'arsénobenzol

Ch. Aubertin. — *Monde Médical*, 15 novembre 1926.

Gorke. — *Munch. Med. Woch.*, 1920, p. 1226.

Lespinne, Widjooghe et Ferrand. — Bruxelles Médical, 15 juin 1922, 1er octobre 1922.

Rabut et Oury. — *Paris méd.*, 20 septembre 1922.

J. Sicard. — AA. et purp. hémorr. post-arsenob. (*Thèse de Paris*, 1926, Arnette-éditeur).

B. Ugriumov et J. Idelshon. — AA. après salvarsan (*Deutsch. Arch. J. Klin. Med.*, t. CLVII, 1927, p. 257).

P. E. Weil et Isch-Wall. — Soc. Méd. Hop. Paris, 20 octobre 1922, p. 1424.

P. E. Weil et Isch-Wall. — Purpura post arsenob. (*Presse méd.*, 28 juillet 1923).

P. E. Weil et Isch-Wall. — AA. hémorr. par traitement anti Σ au novar (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mars 1927, p. 319).

F. Widal et Mme Bertrand Fontaine. — AA. grave associée à un syndr. purpur. avec tableau clin. de leucémie aiguë due au novar chez un Σ. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, 11 juin, p. 980).

c) Anémies aplastiques secondaires au radium

Aubertin et Delamarre. — Soc. Biol. 14 mars 1908.

Brulé et Boulin. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 27 mars 1925, p. 528.

Mottram. — *Arch of radial et électroth.*, décembre 1920 (3 cas).

P. E. Weil et Lacassagne. — *Bull. Acad. Méd*, 3 mars 1925, t. XCIII, p. 237 (obs. I).

d) Anémies Aplastiques secondaires aux Rayons X

Aubertin. — Arch Mal. cœur, etc..., 1914, p. 561.

Aubertin et Beaujard. — Arch. de Méd. Exp., mai 1908.

Von Decastello. — Deutsch Med. W., 1914, XL, p. 639-692.

Faberi M. — Un cas d'A. grave A. traité par radioth. (*Policl.*, Rome, t. XXXI, 1924, Seg. prat., p. 1229).

Gavazzeni et Minelli. — Autopsie du radiologiste Tiraboschi (de Bergame) mort en 1913 d'A. A. (*La Radiologia Medica*, février 1914).

Knud Faber. — A. A chez un radiol. (*Acta Radiologica*, 1922, p. 110).

Larkins. — 1 cas d'A. A. aiguë (*Arch. of Radiol.*, mai 1921).

Lankhardt J. — A. A. pernic. due aux R. X. (*Nederl. Tijdscht v. Geneesk*, Haarlem 1925, t. LXIX, part. 2, p. 2789).

M. Petrovich. — A propos d'un cas d'A. A. (*Thèse de Genève*, 1928).

Joan M. Ross. — A. A. par R. X ; revue générale et 2 cas après traitement de leucémies (*Lancet*, 1925, I, p. 867).

Witby et Jakson. — *Lancet*, 1926, I, p. 226.

e) Anémies Aplastiques secondaires au thorium X

Laignel, Lavastine et P. George. — 1 cas d'A. A. après thorium X (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, novembre 1926, p. 1617).

P. E. Weil. — Soc. Méd. Hôp., Paris, 1926, 26 novembre p. 1627.

Von Plesch et Falta (cités par Reid). — *Lancet*, 1928.

f) Anémies Aplastiques secondaires a la gravidité

W. Allan. — Leuc. lymph. aiguë avec anémie myélopthisique compliquant grossesse (*Ann. J. Orst. and Gyn.*, t. XVI, p. 112, juillet 1928).

De Massary et M. P. Weil. — A. A. chez une primipare (*Soc. Méd. Hôp.*, 5 juin 1908).

g) Anémies Aplastiques secondaires a des causes diverses

H. Baar. — Erythropthisie progress. post infect., atteinte des organes hématopoiét. A avec A. A. (*Folia hémat* t. XXXV, novembre 1927, p. 111-115).

A. Baisch. — Aleucie suivant une polyarthrite (*Zeitscht f. Kinderh.*, t. XLV, p. 514, 1928).

S. G. Borzhim. — Un cas d'otite aiguë moyenne dans une A. A. (*Odessky M. J.*, t. II, janvier-juin 1927, p. 63).

G. Haridas. — 1 cas d'A. A. dû au paludisme traité avec succès par l'adrénaline (*Malayan Méd. J.* t. III, décembre 1928, p. 167).

V. K. Hart. — AA complicat. rare d'une laryngite àstrepto (*Annals O. R. L.*, t. XXXVI, septembre 1927, p. 781-785).

Krantz. — An. Bothriocéphalique avec moelle aplastique (*Inaug. dissertat*, Zurich., 1906).

F. P. Weber. — Cas inhabituel d'état congénital kystique du rein et du foie mort par A.A. (*Trans. Méd. Soc*, London I, 10 janvier 1927, p. 107).

Williams H. V. — 1 cas d'A. A. second à mal. d'Addison (*Guy's Hosp Report*, Londres 1926, t. LXXVI, p. 87).

D. — Divers

a) Plaquettes-thrombopénie

Dalla Volta. — Arch. di Path. e clin. Med., t. VII, mai juin 1928, p. 167-191.

Dumitresco Mante. — Leuc. aiguë avec A. A. et nodules de tissu lymph. dans la peau (*Arch. Malad. Cœur*, t. XXI, septembre 1928, p. 593).

E. Frank. — Berlin. Kl. W., 1915, LII, p. 454 et p. 490.

E. Frank. — Aleukia Splenica (*Berliner Kl. W.*, 22 mai 1916, p. 555).

Lenoble. — Arch. mal. cœur 1913, p. 313.

Mouzon. — Thèse de Paris 1921.

K. Olinescu et Antal. — Epistaxis persistante avec signes d'A. A. (*Spitalul*, t. XLVIII, janvier 1928, p. 7).

J. Roskam. — Le Sang, 1929, p. 497.

Sternberg. — Purpura et A. A. (*Deutsch. Méd. W*, 19 janvier 1923.

b) Agranulocytose

Ch. Aubertin et R. Lévy. — Arch mal. du cœur, 1928, p. 369.

P. Baize et Boquien. — Gazette des hôpitaux, 5 janvier 1929.

Bantz-Zadek. — Beitr. z. frage der agran (*Munch. Méd. Woch.*, 17 juillet 1925, p. 1200).

Friedmann. — Med. Klin., 1923, n° 41.

Hirsch. — Munch. Med. W., 1927, LXXIV, p. 762.

Lipinski et Artymowska. — Polska gazeta Lekarska 1926, t. V, n° 29-30.

Schultz et Friedmann. — Deutsch. Med. W. 1922, XLIV, p. 1497.

c) Anémie aigue fébrile (non aplastique)

Benhamou, Jude et Gille. — Société médicale Hôpitaux de Paris, juin 1928, p. 1145.

Brill. — A. Aiguë fébrile (*Arch. Int. Méd.*, Chicago 1926, XXXVII, p. 244).

Lederer. — Am. Journal of the Med. Sc., octobre 1925.

Moschkowtiz. — Arch. of. Int. Méd. juillet 1925.

Mac. Intash et Cleland. — Australas Med. Mag., XXI, septembre 1902, p. 462.

d) Physiologie de la moelle

Lesourd et Pagniez. — Soc. Biol. 1913, p. 580 et 738.

Pfab. — W. Klin. W., 1925, p. 1302.

Rieux. — Hémat. clinique édit 1924, p. 223.

Wright. — Boston Med. and Surg journal, 7 juin 1906, et Wirchow's, archiv. 13 octobre 1908.

1930. St-Amand (Cher). Imprimerie A. CLERC.